
Проф. Косинец А.Н., проф. Сачек М.Г., Коваленко А.А., Гурко В.Н.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кафедра госпитальной хирургии (зав. проф. Сачек М.Г.) Витебского медицинского института, Республиканский научно-практический центр "Инфекция в хирургии" (руководитель-проф. А.Н.Косинец Беларусь)

Разработан комплексный способ профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных острым холециститом, включающий сочетанное применение нового комбинированного антибиотика амоксиклава путем внутривенного введения и в аутологических эритроцитарных телях, выполнение плазмафереза, иммунокоррекцию аутологичной плазмой. Проведенные профилактические мероприятия позволили снизить частоту инфекционных осложнений с 23,6% до 4%, избежать летальных исходов, сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Результаты хирургической помощи больным острым холециститом во многом зависят от эффективности способов и средств борьбы с микрофлорой билиарной системы, являющейся основной причиной возникновения гнойно-септических осложнений, частота которых составляет 17,3-37% (8, 9) и не имеет тенденции к снижению. Очевидно, что успех лечения будет определяться не только выполнением оперативного вмешательства с устранением источника инфекции, но и адекватным воздействием на возбудителей воспалительного процесса и на состояние специфической реактивности организма больного. В настоящее время при остром холецистите в подавляющем большинстве случаев из содержимого желчных путей выделяют ассоциации аэробных и неклостридиальных анаэробных микроорганизмов. Причем, среди анаэробов доминируют бактероиды группы фрагилис, составляющие 37-68,8% от всех выделенных штаммов (1, 2, 10). Полиэтиологичность и полирезистентность микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания желчевыводящих путей и их осложнения, приводят к определенным трудностям в выборе антибактериальных препаратов, а также требуют их комбинированного применения (5, 8). Кроме того, такие средства специфической иммунотерапии, как антистафилококковый гамма-глобулин, антистафилококковая гипериммунная плазма, являются эффективными лишь при инфекциях, протекающих с участием стафилококков и кишечной палочки (3, 4), и оказываются недостаточно действенными в отношении анаэробной микрофлоры. В этих условиях возникает необходимость в использовании новых универсальных препаратов для антибиотикотерапии и специфической иммунокоррекции, а также их комплексного применения с целью профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных острым холециститом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты лечения 141 больного острым калькулезным холециститом. Все обследованные больные были разделены на 2 группы. У 72 больных (контрольная группа) применялись традиционные лечебно-профилактические мероприятия, включавшие до- и послеоперационное назначение антибиотиков группы аминогликозидов,

полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, местную гипотермию, спазмолитики, антигистаминные препараты, инфузионную терапию.

Основную группу составили 69 больных. У них вместо традиционно используемых антимикробных препаратов назначали новый комбинированный антибиотик амоксиклав, обладающий высокой активностью в отношении как аэробной, так и неклостридиальной анаэробной микрофлоры. У 25 больных острым холециститом амоксиклав вводили внутривенно в разведении по 1,2 г (высшая разовая доза) за 30 минут до операции и 2-3 раза в сутки после оперативного вмешательства. Продолжительность антибиотикопрофилактики определялась клиническим течением послеоперационного периода и, как правило, составляла 24-48 часов. Показанием к более длительному (5-7 суток) назначению препарата являлись инфекционные осложнения острого холецистита (холангит, пневмония). Критерием эффективности применения антибиотика служили клинические симптомы заболевания, результаты бактериологического исследования клинического материала из билиарной системы и частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Для целенаправленной доставки амоксиклава непосредственно в билиарную систему нами были использованы аутологичные эритроцитарные тени. Антибиотик в тенях эритроцитов вводили за 12 часов до операции 19 больным совместно с его обычным способом и режимом применения. С целью обоснования транспорта амоксиклава в эритроцитарных носителях у 13 больных, оперированных по поводу острого холецистита и его осложнений, выполнены специальные исследования по фармакокинетике препарата. Препарат в высшей разовой дозе (1,2 г) включали в эритроцитарные тени методом гипоосмотического гемолиза (6) в нашей модификации. Концентрацию антибиотика в желчи определяли методом диффузии в агар (7). В качестве тест-микроба использовали музейный штамм *Staphylococcus aureus* cowau.

У 25 больных основной группы выполнили плазмаферез и иммунокоррекцию аутологичной плазмой совместно с введением амоксиклава обычным способом и в аутологичных эритроцитарных тенях. На 1-3 сутки после купирования приступа острого холецистита проводили плазмаферез с заготовкой плазмы, которую затем переливали на 3-и сутки после операции. Объем изъятной плазмы, составляющий 280-320 мл, восполняли переливанием кристаллоидных растворов. Для изучения состояния специфического гуморального иммунитета у 19 больных в до- и послеоперационном периоде с антигеном бактероидов группы *фрагилис* исследована сыворотка, а также определена активность соответствующих антител плазмы. Забор крови для иммунологических исследований проводили из локтевой вены при поступлении больного в стационар и на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 12-е сутки послеоперационного периода. В качестве контроля использовали сыворотку 38 больных с бактериальной инфекцией желчных путей, которым не проводилась иммунокоррекция.

Эффективность иммунокорригирующей терапии оценивали в динамике по наличию специфических антител к возбудителю воспалительного процесса в желчном пузыре, клиническому течению заболевания и частоте послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Во время операции для выделения микрофлоры осуществляли посевы стенки, содержимого желчного пузыря и холедоха. Анаэробные микроорганизмы культивировали в анаэротатах при температуре 37° С. Идентификация анаэробной флоры включала в себя микроскопию клеток с окраской по Грамму, использование биохимических микротестсистем, определение каталазы и чувствительности к антибактериальным препаратам.

По возрастному составу, полу, формам заболевания, сопутствующей патологии, основная и контрольная группы больных были сопоставимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обычном внутривенном введении амоксиклава частота выделения микрофлоры из билиарной системы составила 56%. У двух (12%) больных в послеоперационном периоде развились гнойно-воспалительные осложнения. У одного больного - холангит, у другого - ограниченное нагноение операционной раны. Причем возбудители раневой инфекции были идентичны бактериям, полученным ранее из желчных путей. у 1 (4%) больного наблюдали летальный исход вследствие прогрессирования гнойно-деструктивного процесса, вызванного острым холециститом.

На полученные результаты оказывали влияние фармакокинетические особенности амоксиклава, имеющего невысокий коэффициент соотношения концентраций желчь/плазма, а также его сниженная экскреция в желчь при деструктивных формах заболевания.

В связи с этим для целенаправленной доставки антибиотика непосредственно к месту необходимой реализации его химиотерапевтического действия использовали эритроцитарные тени (мембраны) - эритроциты, лишенные своего содержимого. Для обоснования применения транспорта амоксиклава в эритроцитарных носителях в печень у больных, оперированных по поводу острого холецистита и его осложнений, выполнены специальные исследования по фармакокинетике препарата (табл.1).

Через 1 час после применения амоксиклава в аутологичных эритроцитарных тенях концентрация препарата в желчи достигала максимальных значений и была выше, чем при его внутривенном введении ($9,7 \pm 1,0$ и $8,8 \pm 1,2$ соответственно; $p < 0,05$). Через 4 часа показатели содержания антибиотика в билиарной системе в зависимости от способа введения имели статистически достоверные различия ($7,8 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 0,7$ соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 1.

Фармакокинетика амоксиклава в зависимости от способа его введения у больных острым холециститом

Способ введения	Кол-во исследований	Доза препарата, г	Концентрация препарата, мкг/мл в желчи				
			1 ч	4 ч	8 ч	12 ч	24 ч
Внутривенный в разведении	8	1,2	$8,8 \pm 1,2$	$4,3 \pm 0,7$	$1,9 \pm 1,2$	-	-
Транспорт в эритроцитарных цепях	10	1,2	$9,7 \pm 1,0$	$7,8 \pm 0,9^*$	$6,8 \pm 5,1^*$	$5,1 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,1$

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями при обычном способе введения антибиотика.

Использование амоксиклава в аутологичных эритроцитарных тенях позволило через 8 часов создавать в желчи концентрацию препарата, в 3,6 раза превышающую аналогичную при его обычном применении ($6,8 \pm 1,0$ и $1,9 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,05$). Транспорт в эритроцитарных тенях приводил к созданию в желчи терапевтических концентраций амоксиклава через 12 и 24 часа ($5,1 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно). К этому периоду времени при внутривенном способе обнаружить антибиотик, используя наши методы, не удалось.

На основании полученных данных у 19 больных острым калькулезным холециститом применили амоксиклав в тенях эритроцитов совместно с его обычным способом и режимом введения. Результаты традиционной антибиотикотерапии и применения амоксиклава у больных острым холециститом представлены в таблице 2.

Рациональное использование антибиотика позволило снизить частоту выделения микроорганизмов из желчных путей до 26,3 ($p<0,05$) и сократить число гнойно-воспалительных осложнений до 5,3% ($p<0,05$). В 1 (5,3%) случае смерть больной наступила от острой сердечной и легочной недостаточности.

Иммунокорректирующую терапию при остром холецистите начинали с проведения плазмафереза, который оказывал определенное лечебное действие. На следующие сутки после процедуры у больных улучшалось общее состояние, полностью купировался болевой синдром, снижался лейкоцитоз. Мы связываем это с тем, что плазмаферез содействует восстановлению иммунологического гомеостаза, улучшает реологию крови и микроциркуляцию, а также повышает чувствительность больных к проводимому лечению. Кроме того, плазмаферез рассматривали как мероприятие, направленное на подготовку больного к операции вследствие тренировки его организма к временной потере значительного количества форменных элементов крови и биологически активных веществ, ферментов, белков плазмы.

Таблица 2.

Результаты традиционной антибиотикотерапии и применения амоксиклава у больных острым холециститом

Вид антибиотикотерапии	Число больных	Частота бактериохолий		Частота гнойно-воспалительных осложнений	
		абс	%	абс	%
Традиционная	72	50	69,4	17	23,6
Амоксиклав внутривенно в разведении	25	14	56	3	12
Амоксиклав внутривенно в разведении + транспорт в эритроцитарных тенях	19	5	26,3*	1	5,3**

Примечание:

* - статистически достоверно ($p<0,05$) по сравнению с другими группами;

** - статистически достоверно ($p<0,05$) по сравнению с группой традиционной антибиотикотерапии.

Результаты иммунологических исследований плазмы, заготовленной методом плазмафереза в дооперационном периоде у больных острым холециститом, представлены в таблице 3.

Примененная процедура позволила в 68,4% случаев получить в плазме лечебный титр специфических антител к антигену бактероидов группы фрагилис. Причем в группе пациентов с абактероидной инфекцией желчных путей результаты иммуноферментного анализа оказались положительными во всех случаях, а активность сывороточных антител была наиболее высокой и в среднем составила 1:950.

Частота выявления специфических антител к используемому антигену при поступлении и в первые 3-е суток после операции не имела существенной разницы в обследуемых группах ($p < 0,05$). Переливание иммунной плазмы обеспечивало более высокую напряженность специфического гуморального иммунитета в период с 4 по 12 сутки после операции, т.е. в дни, наиболее вероятного присоединения гнойно-воспалительных осложнений. Причем на 5-е сутки частота положительных результатов иммуноферментного анализа достигала максимальных значений (84,6 + 10,4%), а на 7-е сутки послеоперационного периода была достоверно выше соответствующих показателей у больных, которым не проводилась иммунокоррекция (61,5 + 14% и 28,9 + 7,4% соответственно, $p < 0,05$).

Переливание аутоплазмы давало выраженный клинический эффект, проявляющийся в улучшении общего состояния, нормализации температуры тела, снижении лейкоцитоза и СОЭ. Однако, у 1 больной (4%) с бактероидной инфекцией желчных путей к 7-м суткам после операции развилась пневмония. Важно отметить, что титр специфических антител в плазме в этом случае оказался невысоким - 1:400, а выявить их наличие к моменту возникновения осложнения не удалось.

Таблица 3.

Результаты иммунологических исследований плазмы, заготовленной в дооперационном периоде у больных острым холециститом

Бактериологическое исследование желчных путей	Количество больных	Положительные результаты % ИФА с антигеном бактероидов фрагилис	Средний титр специфических антител
Бактероиды группы фрагилис	8	100	1:950*
Другие микроорганизмы	3	33,3	1:100
Рост микрофлоры не получен	8	50	1:175
ИТОГО:	19	68,4	1:408

Примечание:

* - статистически достоверно по сравнению с результатами в других группах.

Эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий у больных острым холециститом (основная группа) показана в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты проведения лечебно-профилактических мероприятий у больных острым холециститом и его осложнениями

Лечебно-профилактические мероприятия	Количество больных	Число гнойно-воспалительных осложнений		Послеоперационная летальность	
		абс	%	абс	%
внутривенное введение амоксиклава	25	3	12	1	4
внутривенное введение амоксиклава + его транспорт в аутологичных эритроцитарных телях	19	1	5,3	1	5,3
внутривенное введение амоксиклава + его транспорт в аутологичных эритроцитарных телях + плазмаферез + переливание плазмы (комплексный способ)	25	1	4	-	-
ВСЕГО	69	5	7,2	2	2,9

Как видно из таблицы, комбинированное применение антибактериального препарата амоксиклава обычным способом и в аутологичных эритроцитарных телях, выполнение плазмафереза с иммунокоррекцией аутологичной плазмой (комплексный способ) позволили добиться снижения частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 23,6% (контрольная группа) до 4%, послеоперационной летальности с 4,2% до 0.

В результате проведения отдельных и комплекса лечебно-профилактических мероприятий средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре больных основной группы по сравнению с контрольной сократилась на 4 койко-дня.

ВЫВОДЫ:

1. Новый комбинированный антибиотик амоксиклав (амоксиклав + клавулановая кислота) является эффективным средством профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений у больных острым холециститом.

2. Направленный транспорт амоксиклава в аутологичных эритроцитарных телях позволяет создавать пролонгированные терапевтические концентрации препарата в желчных путях, что обосновывает возможность его применения при воспалительных заболеваниях билиарной системы.

3. Плазмаферез с забором аутоплазмы на 1-3 сутки после купирования приступа острого холецистита позволяет получить в ней высокие титры антител к возбудителю, вызвавшему воспалительный процесс в желчном пузыре.

4. Иммунокоррекция аутологичной плазмой, начиная с 3-4 суток послеоперационного периода, является эффективным мероприятием по лечению и профилактике гнойно-септических осложнений у больных острым холециститом.

5. Только комплексное воздействие на важнейшие звенья воспалительного процесса в желчном пузыре, какими являются инфекция и состояние специфической реактивности организма, может привести к значительному улучшению результатов хирургической помощи больным острым холециститом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арикьянц М.С., Тышко А.Г. Роль неклостридиальной анаэробной микрофлоры в этиологии и патогенезе желчнокаменной болезни // Хирургия. - 1988. - N 9. - С.70-72.

2. Арикьянц М.С., Тышко А.Г. Роль неклостридиальных анаэробных микроорганизмов в этиологии и патогенезе осложненных форм острого холецистита // Клиническая хирургия. - 1986. - N 9. - С.20-22.

3. Бабичев С.И., Брискин Б.С., Аникина Т.П. Проблемы хирургии желчных путей. - М.: "Медицина", 1982. - С.16-18.

4. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н. // Иммунный статус у больных гнойной инфекцией брюшной полости и выбор иммунокорригирующих воздействий // Хирургия. - 1988. - N 2. - С.93-98.

5. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П. Антибактериальная терапия при заболеваниях печени и желчных путей // Хирургия. - 1988. - N 1. - С.106-108.

6. Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Н.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени - систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов // Антибиотики и химиотерапия. - 1990. - N 11. - С.54-56.

7. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. - М.: "Медицина", 1982. - С.56-72.

8. Подачин П.В., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Антибактериальная терапия при хирургическом лечении острого холецистита // Хирургия. - 1988. - N 2. - С.98-102.

9. Помелов В.С., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Факторы риска гнойно-воспалительных осложнений при операциях на органах брюшной полости // Хирургия. - 1983. - N 10. - С.120-124.

10. Germani R., Mastropasqua E., Ambrosini A. et al. Risk factors in S.W.G. in biliary surgery: analysis of more than 500 consecutive patients. XXVI World Congress of the international College of Surgeons. - Milan, 1988. - P.15.

Поступила 10.05.96 г.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE PYO-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

Kosinetz A.N., Sachek M.G., Kovalenko A.A., Gurco V.N.

Complex method for prevention of postoperative pyo-inflammatory complications in patients with acute cholecystitis, including simultaneous use of new combined antibiotic amoxiclav by means of intravenous infusion and in autologic blood shadows, plasmaferesis, immunocorrection with autologic plasma was developed. Preventive measures carried out enabled reduction of inflammatory complication rate from 23.6% to 4%. There were no fatal outcomes. The period of patients staying at the in-patient department became 4 days shorter.